DIE

HYDROLYSE DER XANTHINE UND DESOXYXANTHINE.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT

AM 19. X. 1907

VON

JOSEF RUDOLF MAYER

AUS WÜRZBURG.

ACAD. LIBRARY

WÜRZBURG.

KGL. UNIVERSITÄTSDRUCKEREI VON H. STÜRTZ.

1907.

Die vorliegende Dissertation wurde als Preisarbeit der philosophischen Fakultät vorgelegt und des Preises würdig befunden.

Referent: Professor **Dr. J. Tafel.**

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549805_0043

Es sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. J. Tafel

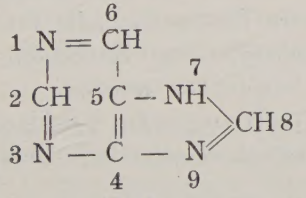
für die allzeit freundliche Unterstützung bei meinen Arbeiten, sowie für das mir stets bewiesene Wohlwollen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Allgemeiner Teil.

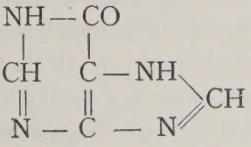
Einleitung.

Die Hydrolyse, die Spaltung von Molekülen unter Aufnahme der Elemente des Wassers, ist in der organischen Chemie ein wichtiges Hilfsmittel, um durch den von ihr bewirkten Abbau einen Einblick in die Struktur komplizierter Moleküle zu gewinnen. In zahlreichen Modifikationen, als Säure-, Alkali- und fermentative Hydrolyse angewandt, wies sie oft den richtigen Weg zum Endziele: der Synthese. Die Erforschung der Zuckerarten hat sich ihrer bedient und auch bei der Enträtselung der Proteine, der Träger des Lebens und daher einem der höchsten Probleme unserer Wissenschaft, ist sie berufen, eine wichtige Rolle zu spielen.

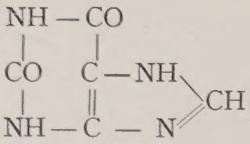
Zu den Xanthinen oder 2,6-Dioxypurinen gehören wichtige, teils schon seit 100 Jahren bekannte, natürlich vorkommende Verbindungen. Alle sind Abkömmlinge des 1898 von Emil Fischer entdeckten Purins, welches der Stammvater ist der Harnsäure, des Xanthins und Hypoxanthins, und damit einer grossen Anzahl für die organische Chemie, die Biologie und Heilkunde gleich interessanter und schätzenswerter Verbindungen. Purin, Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure ordnen sich zwanglos in eine natürliche Reihe:



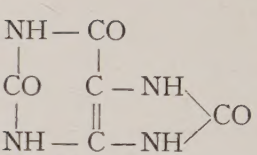
Purin



Hypoxanthin



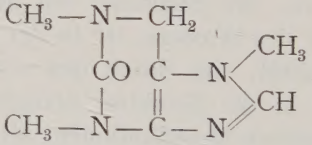
Xanthin



Harnsäure

Das Xanthin und seine Methyl-Derivate lassen sich reduzieren zu den Desoxyxanthinen, d. h. zu Verbindungen, in denen das in Stellung 6 befindliche Sauerstoffatom durch Wasserstoff ersetzt ist.

Als Typus der von Herrn Prof. Dr. Tafel nach seinem elektrolytischen Reduktionsverfahren[1]) dargestellten Desoxyxanthine sei das Desoxykaffeïn oder 1, 3, 7 Trimethyl-2-oxy-1,6-dihydropurin genannt.



Literaturübersicht.

Die zahlreichen Arbeiten über die Purinabkömmlinge von Emil Fischer, der in bahnbrechender Weise bei der Feststellung der Natur und Konstitution der Xanthine mitgewirkt hat und der die Arbeit, welche nötig war, um zu dieser Erkenntnis zu gelangen, selbst „aussergewöhnlich gross" nennt, bieten doch nur wenige und kurze Hinweise auf eine hydrolytische Aufspaltung des Xanthinrings. Es handelt sich bei den verzeichneten Hydrolysen meist um Reaktionen von Halogen-Purinen oder Xanthinen, die für das vorliegende Problem nicht ohne weiteres verwertbar erscheinen.

Nur das Ergebnis einer Untersuchung, die von dem Standpunkte unternommen wurde, einen Einfluss der Salzbildung auf die Verseifung von Amiden und Estern festzustellen, ist für eine vergleichende Untersuchung der Hydrolyse von Xanthinen von Wichtigkeit und soll deshalb unten besprochen werden.

Über eine hydrolytische Spaltung von 2,6 Dioxypurinen durch Säuren liegen ferner verschiedene Versuche

[1]) Bericht d. deutsch. chem. Gesellsch. XXXIII, 2209 (1900).

von Ernst Schmidt[1]) vor, welcher fand, dass beim Behandeln von Xanthin mit konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr schon gegen 180° Einwirkung zu beobachten ist. Er steigerte aber, um die Reaktion zu einer vollständigen zu machen, die Temperatur einige Stunden lang auf 220—230°. Unter diesen Umständen findet vollständige hydrolytische Aufspaltung des Moleküls statt, es bilden sich nach der Zersetzungsgleichung

$$C_5H_4O_2N_4 + 6\,H_2O = 2\,CO_2 + NH_2 . CH_2 . COOH + H . COOH + 3\,NH_3$$

Kohlensäure, Glykokoll, Ameisensäure und Ammoniak.

In gleicher Weise haben Krüger und Salomon[2]) beim Heteroxanthin gefunden, dass es in Kohlensäure, Methylglycin, Ameisensäure (bez. Kohlenmonoxyd und Wasser) und Ammoniak zerfällt.

$$C_6H_6O_2N_4 + 6\,H_2O = 2\,CO_2 + CH_3 . NH . CH_2COOH + HCOOH + 3\,NH_3.$$

Schmidt und Pressler[3]) erhitzten Theobromin mit rauchender Salzsäure im Rohr auf 200°. Es machte sich selbst bei 12stündiger Einwirkung keine Zersetzung bemerkbar und es trat erst Spaltung ein, wenn die Temperatur 6 Stunden lang auf 240—250° gesteigert wurde. Die Spaltung verlief dann qualitativ und quantitativ in folgender Weise:

$$C_7H_8O_2N_4 + 6\,H_2O = 2\,CO_2 + CH_3 . NH . CH_2 . CO_2H + NH_2 . CH_3 + H . COOH + 2\,NH_3$$ Methylglycin.

Wird Kaffein mit konzentrierter Salzsäure im Rohr erhitzt[4]), so findet erst bei einer Temperatur, die über 200° liegt, Reaktion statt. Nach 6—12stündigem Erhitzen auf 240—250° ist das Molekül vollkommen gesprengt.

$$C_8H_{10}O_2N_4 + 6\,H_2O = 2\,CO_2 + CH_3 . NH . CH_2 . CO_2H + 2\,CH_3 . NH_2 + H . COOH + NH_3.$$

In bezug auf die Stabilität des Xanthinrings beweisen diese Untersuchungen, dass er gegen Säurehydrolyse sehr wider-

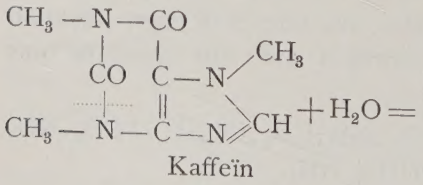
---

1) Liebigs Annalen der Chemie 317, 308.
2) Zeitschr. f. physiolog. Chem. 21, 169—185.
3) Liebigs Annalen der Chemie 217, 296.
4) Ernst Schmidt, Liebigs Annalen der Chemie 217, 270.

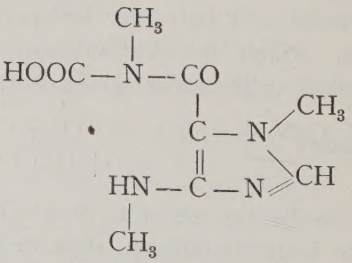
standsfähig ist. Der Eintritt von Methylgruppen scheint eine erhöhte Festigkeit des Xanthinkerns gegen Aufspaltung zu verursachen. Die Beständigkeit, welche die Methylverbindungen zeigen, steht nach E. Schmidt in einem gewissen Gegensatz zu der Leichtigkeit, mit der sich Methyl in das Molekül einführen lässt, eine Reaktion, die sich beim Theobromin in alkalischer Lösung schon in der Kälte vollzieht und Kaffeïn liefert.

Die erwähnten Forscher und andere haben auch Versuche über Einwirkung von Alkalien auf Xanthinbasen angestellt. So wurde gefunden, dass Xanthin[1]) durch heiss gesättigte Baryumhydroxydlösung selbst bei 40stündigem Kochen nur wenig angegriffen wird.

Durch Schmidt und Pressler[2]) wurde gezeigt, dass dagegen Theobromin beim Kochen mit der 10fachen Menge Barythydrat in etwa 40 Stunden völlig gespalten wird, indem die nämlichen Zersetzungsprodukte wie bei der Säurespaltung, nämlich Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin, Ameisensäure und Methylglycin entstehen. Bei dem gegen Alkalien sehr empfindlichen Kaffein konnte die Hydrolyse leicht ausgeführt werden. Hier gelang es auch, die Reaktion in ihren einzelnen Zwischenstufen zu verfolgen und die dabei auftretenden Produkte zu fassen. Nach den Beobachtungen von Maly und Andreasch[3]) wird das Kaffeïn durch kalte verdünnte Alkalien in Kaffeïdinkarbonsäure verwandelt, welche beim Erwärmen der wässerigen Lösung weiter in Kohlensäure und das von Strecker[4]) entdeckte Kaffeïdin zerfällt; d. h. der Dimethylalloxankern wird unter Aufnahme eines Moleküls Wasser gesprengt.

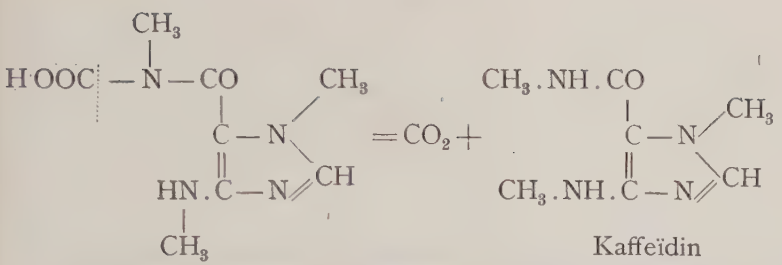


Kaffeïn



Kaffeïdinkarbonsäure

[1]) Schmidt und Pressler, Liebigs Annal. d. Chem. 217, 311.
[2]) Liebigs Annal. d. Chem. 217, 300.
[3]) Monatshefte f. Chem. 4, 369.
[4]) Liebigs Annal. d. Chem. 123, 361.



Kaffeïdin

Kaffeïdin[1]) erleidet bei weiterem Kochen mit Alkalien totale Zersetzung in Kohlensäure, Ammoniak, Methylamin und Methylglycin. Als Endprodukte treten demnach dieselben Spaltungskörper auf wie bei der Alkalispaltung des Theobromins. Wenn die Stellung 7 durch Methyl besetzt ist, so tritt immer Methylglycin als Spaltungsprodukt auf.

Während demnach das Xanthin stundenlang mit überschüssigem Alkali ohne merkliche Zersetzung gekocht werden kann, ist das Trimethylxanthin (Kaffeïn) gegen Basen sehr empfindlich. E. Fischer[2]) fand allgemein bei der Puringruppe, dass die Verseifung einer Säureamidgruppe – die Bildung von Kaffeïdin stellt ja nichts anderes vor — durch Alkali ausserordentlich viel rascher stattfindet, wenn das System neutral ist, mit anderen Worten, dass die Salzbildung jene Verseifung erschwert. E. Fischer hat zum Beweise dieses Satzes bei einer grossen Anzahl von Purinderivaten, wie methylierten Harnsäuren, Xanthinen, Hypoxanthinen und Guaninen die Zersetzung durch Alkalien unter vergleichbaren Verhältnissen quantitativ bestimmt und die Resultate tabellarisch zusammengestellt. Es sei hier die ohne weiteres verständliche, auf Xanthine bezügliche Tabelle I angeführt.

Tabelle I.

	Angewandte Menge g	Normal-Kalilauge cc	Dauer des Erhitzens auf 100° h	Zurückgewonnene Menge g	Verlust in %	Bemerkungen
Xanthin	0,4970	20	12½	0,4721	5	schwach. Geruch nach NH_3
Theobromin	0,9744	20	15	0,5786	40,6	stark. Ger. n. NH_3 u. beim Ansäuern CO_2-Entwickl.
Paraxanthin	0,4935	10	15	0,3358	32	stark. Ger. n. NH_3
Kaffeïn	2,0	20	¼	—	100	Kaffeïn nicht mehr nachweisbar.

[1]) Strecker, Rosengarten, Liebigs Annal. d. Chem. 157, 1.
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXXI, 3266 (1898).

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die neutrale Verbindung, das Kaffeïn, gegen Alkali ausserordentlich viel empfindlicher ist als die unvollkommen methylierten und deshalb sauren Substanzen und es macht sich eine stufenweise Veränderung der Stabilität mit der Anzahl der Methylgruppen bemerkbar.

Fischer versucht auch eine Erklärung dieser Erscheinung im Lichte der elektrolytischen Lösungstheorie zu geben, indem er sagt: „Bekanntlich nimmt man an, dass bei der Verseifung durch Alkalien die negativ geladenen $\overline{OH}$ Ionen tätig sind. Bezeichnet man bei den oben besprochenen Reaktionen die Salze in Rücksicht auf ihren elektrischen Zustand mit dem allgemeinen Symbol $\overline{R}\overline{|}\overline{+}K$ oder, soweit sie ionisiert sind, mit $\overline{R}\,\overline{|}\overline{+}K$ im Gegensatz zu den neutralen, nicht ionisierbaren Methylverbindungen RCH_3, so wird man zwischen $\overline{OH}$ und $\overline{R}$ eine elektrische Abstossung annehmen dürfen, welche die chemische Wechselwirkung erschweren kann."

Ich habe im Verlaufe meiner Arbeiten ebenfalls Versuche über die Spaltung der Xanthine durch alkalische Mittel und zwar speziell Baryumhydroxyd angestellt, auf die erst weiter unten näher eingegangen werden soll. Es sei aber hier gleicht erwähnt, dass sie im grossen und ganzen dasselbe Resultat ergaben wie die Versuche von Fischer.

Dagegen wird die Stichhaltigkeit der oben erwähnten Erklärung dieser Resultate durch die ganz neuerdings von Wood[1]) bestimmten Dissoziationskonstanten der Xanthine einigermassen in Frage gestellt, wie das die folgende Tabelle erkennen lässt.

Tabelle II.

	Saure Dissoziationskonstante $\times 10^{11}$	t^0	Durch Baryt in 15 h bei 100° sind gespalten %
Xanthin	11,86	40,1	9,9
Heteroxanthin . . .	4,091	„	9,3
Theobromin	11,1	25,0	74,8
Theophyllin	162,0	„	45,2
Paraxanthin	222,0	„	44,6
Kaffeïn	< 0,001	„	100

[1]) John Kerfoot Wood, Proceedings Chem. Soc. 22, 271–72 Journal Chem. Soc. London 89, 1839–47; Zentralbl. 1907 I. 541.

Nach diesen Woodschen Messungen sind Paraxanthin und Theophyllin die stärksten Säuren der Reihe und trotzdem werden sie, wie aus den nebenstehenden, von mir ermittelten Zahlen hervorgeht, durch Alkali weit leichter gespalten als Xanthin und Heteroxanthin.

Ausser diesen Versuchen über die Hydrolyse von Xanthinen durch Säuren einerseits und Basen andererseits, finden sich in der Literatur noch einige Angaben über die Hydrolyse einfacher Xanthinderivate, der Desoxyxanthine. Dieselben sind weit stärkere Basen wie die Ausgangskörper, die nur schwach basische Eigenschaften besitzen.

Verhalten gegen Säuren: Das Desoxyxanthin[1]) löst sich in verdünnten Mineralsäuren leicht unter Bildung von Salzen. Schon bei gelindem Erwärmen beginnt aber in einer solchen Lösung kräftige Kohlensäureentwickelung, also tiefgreifende Zersetzung.

Das gleiche Verhalten zeigt das Desoxyheteroxanthin[2]), während die sauren Lösungen von Desoxytheobromin[3]) wärmebeständig sind. Eine Lösung dieser Base in 10%iger Salzsäure bleibt auch beim Kochen farblos.

Desoxykaffeïn[4]) ist gegen warme Säuren weit weniger beständig als Kaffeïn. Eine Lösung der Base in der 10fachen Menge 50%iger Schwefelsäure wird bei 12stündigem Erhitzen allmählich tief rotbraun.

Gase werden dabei nicht entwickelt. Aus der Flüssigkeit konnte Desoxykaffeïn nicht mehr isoliert werden.

Die Produkte jener Zersetzung sind bisher nicht näher untersucht worden.

Verhalten gegen Alkalien: Alkalische Lösungen des Desoxyxanthins färben sich an der Luft rasch dunkel, scheinen aber gegen Wärme recht beständig zu sein. Von kochender Barythydratlösung wird Desoxytheobromin unter Abspaltung von 1 Mol. Gewicht Kohlensäure langsam zerstört. Auch in dem Verhalten gegen Alkalien unterscheidet sich das Desoxykaffeïn, und zwar sehr scharf, vom Kaffeïn, das von Alkali schon in der Kälte

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. XXXIV, 1163 (1901).
[2]) Ebenda XXXIII, 3374 (1900).
[3]) Ebenda XXXII, 3193 (1899).
[4]) Ebenda XXXII, 3210 (1899).

aufgespalten wird. Nach 12stündigem Erhitzen gleicher Moleküle Base und Natronlauge auf 100° sind nur 25% des Desoxykörpers aufgespalten Tafel[1]) hat eine vollständige Hydrolyse des Desoxykaffeïns durchgeführt, indem er die Base mit der 10fachen Menge Barythydrat und der 5fachen Menge Wasser 24 Stunden lang kochte und sowohl die entweichenden Gase wie die abgeschiedene Menge Baryumkarbonat und den Rückstand bestimmte. Er fand, dass ein Molekül Desoxykaffeïn je 1 Molekül Kohlensäure, Ammoniak und Ameisensäure, sowie 2 Moleküle Methylamin, liefert. Die dabei wahrscheinlich entstehende Aminosäure konnte analysenrein nicht erhalten werden.

Diese Beobachtungen Prof. Dr. Tafels über das Verhalten der Desoxyanthine, die überraschenden Unterschiede, die sich dabei gezeigt haben, schienen mir den besten Angriffspunkt für eine eingehendere Untersuchung der gestellten Frage zu bieten und diese Beobachtungen habe ich daher zunächst weiter auszudehnen versucht.

Eigene Versuche.

In den Bereich der Untersuchungen wurden folgende Xanthinbasen bezw. Desoxyverbindungen gezogen:

Xanthin, 3- und 7- Methylxanthin, 1, 3-[2]), 1, 7-[2]) und 3, 7-Dimethylxanthin, 1, 3, 7-Trimethylxanthin.

Das von M. Krüger und seinen Mitarbeitern entdeckte, durch Stoffwechselversuche hergestellte 1-Methylxanthin konnte ich mir nicht verschaffen.

Die grosse Differenz in der Beständigkeit des Metadiazinrings im Desoxyxanthin und Desoxyheteroxanthin einerseits und im Desoxytheobromin andererseits fand ihre Aufklärung durch die Untersuchung der übrigen Methylxanthine.

Sämtliche Desoxyxanthine wurden auf ihr Verhalten gegenüber verdünnten, warmen Mineralsäuren geprüft. Es hat sich gezeigt, dass dabei auch Desoxyparaxanthin und Desoxy-

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXXII, 3212 (1899).
[2]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXXX, 3752 (1907).

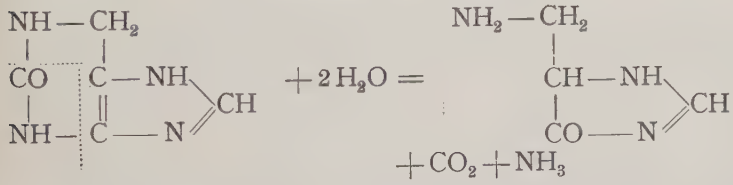
8-methylxanthin Kohlensäure abspalten, während die sauren Lösungen aller anderen Desoxyxanthine beständig bleiben.

Tabelle III.

Beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren	
beständig	gespalten
3	0
3, 7	7
1, 3	8
1, 3, 7	1, 7

Die kleine, die Stellung der Methylgruppen enthaltende Tab. III lässt auf den ersten Blick erkenen, dass mit Besetzung der 3-Stellung das Molekül gegen Säuren beständig wird. Mittelst dieses Erfahrungssatzes kann man nun auch das Verhalten der übrigen Methyl- 2-oxy- 1,6-dihydropurine mit einiger Sicherheit vorhersagen. So wird sich z. B. das 1- Methyldesoxyxanthin durch Säuren leicht spalten lassen.

Bei der Spaltung der in der Stellung 3 nicht methylierten Desoxyxanthine entsteht neben Kohlensäure auch Ammoniak und zwar von beiden ein Molekül. Ausserdem werden dabei die Salze wenig beständiger Basen gebildet, über die unten näher berichtet werden soll und welche zweifellos als Aminomethylimidazolone aufgefasst werden müssen. Die Spaltung des Desoxyxanthins z. B. verläuft nach folgender Gleichung.



Die Bildung von Ammoniak und Kohlensäure bei dieser Reaktion gibt ein einfaches Mittel an die Hand, ihre Geschwindigkeit messend zu verfolgen und ich habe davon Gebrauch gemacht in der Absicht, den Einfluss von Methylgruppen auf die Spaltbarkeit mit Säuren genau zu bestimmen. Bei den leicht spaltbaren Desoxyxanthinen verläuft die Hydrolyse schon bei mässigem Erwärmen so rasch, dass sie in etwa 3 Stunden beendet erscheint.

Die Versuche wurden bei 58,5° mit 20 % Schwefelsäure ausgeführt und die einzelnen Desoxybasen in molekularen Mengen verwendet. Die Säure war in geringem Überschuss (auf 1 Molekül Base 4,67 Moleküle Schwefelsäure) vorhanden. Zur Bestimmung der gespaltenen Menge wurde in einer Versuchsreihe nur die Kohlensäure, in einer zweiten nur die Menge des abgespaltenen Ammoniaks und in einer dritten Versuchsserie die Mengen beider Spaltungsprodukte festgestellt. Die auf solche Weise ermittelten Reaktionsverläufe stimmten im grossen und ganzen gut überein. Die Resultate einer Versuchsserie für Desoxyxanthin -heteroxanthin und -paraxanthin sind in der folgenden Tabellen vereinigt und in der Tafel S. 17 graphisch dargestellt, indem als Abszisse die Zeiten und als Ordinate die jeweils gespaltenen Mengen in Prozenten aufgetragen sind. Man sieht daraus, dass bei diesen leicht spaltbaren Basen kein sehr beträchtlicher Unterschied in der Spaltbarkeit zu verzeichnen ist. Auf eine rechnerische Auswertung der in der Tabelle IV gegebenen Zahlen habe ich verzichtet, weil dieselbe sich sehr verwickelt gestalten würde, da die Reaktion nach der Gleichung

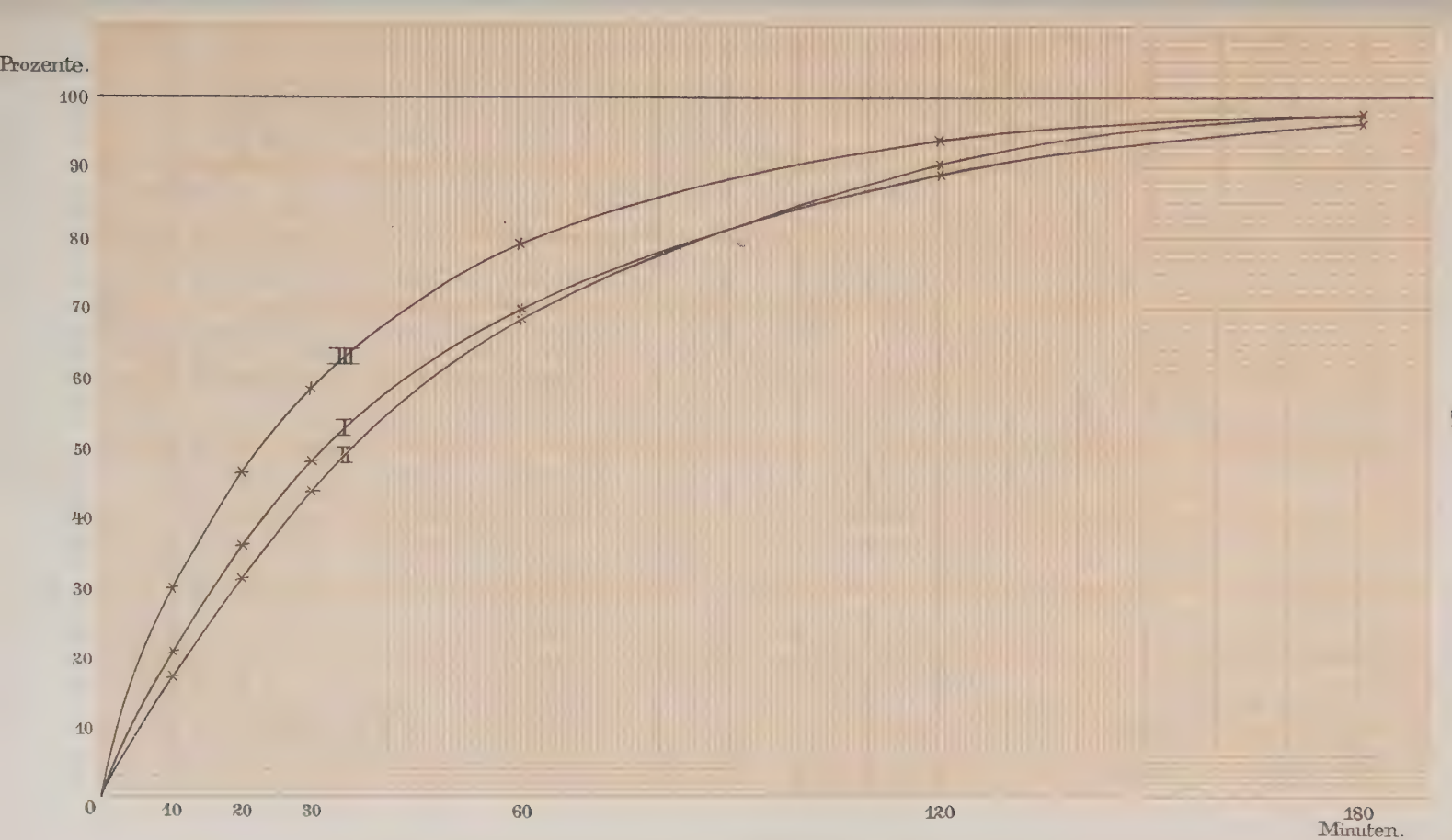
$$C_5H_6ON_4 + 2\,H_2O = CO_2 + NH_3 + C_4H_7ON_3$$

dritter Ordnung ist und ausserdem die Menge der die Verseifung bewirkenden H-Ionen durch Neutralisation der Schwefelsäure während der Reaktion sich stetig und in nicht scharf zu bemessender Weise verringert.

Tabelle IV.

I. Desoxyxanthin		II. Desoxyheteroxanthin		III. Desoxyparaxanthin		nach Minuten
Kohlensäure g	hydrolisiert %	Kohlensäure g	hydrolisiert %	Kohlensäure g	hydrolisiert %	
0,0093	21,1	0,0077	17,5	0,0132	30,1	10
0,0161	36,5	0,0140	31,8	0,0205	46,5	20
0,0213	48,5	0,0194	44,1	0,0257	58,5	30
0,0309	70,2	0,0304	69,2	0,0348	79,0	60
0,0393	89,3	0,0398	90,5	0,0411	93,4	120
0,0422	96,0	0,0429	97,6	0,0429	97,4	180

Es bleibt noch zu erwähnen, dass auch die in Stellung 3 alkylierten Desoxyxanthine gegen Säuren nicht durchaus



Kurven der Reaktionsgeschwindigkeit { *I Desoxyxanthin.* / *II „ heteroxanthin.* / *III „ paraxanthin.*

beständig sind. Aber die Zersetzung erfolgt in ganz anderer Art, ohne Kohlensäureabspaltung oder Bildung definierbarer Produkte und ausserdem vollzieht sich eine solche sehr viel langsamer als die Spaltung der nicht in Stellung 3 methylierten Desoxyxanthine.

Wird z. B. Desoxykaffein bei 58,5° drei Stunden lang mit 20%iger Schwefelsäure behandelt, so lassen sich aus dieser Lösung in geeigneter Weise 91,6% unveränderte Base zurückgewinnen, während nur 8,4% irgend eine Veränderung, welcher Art sei dahingestellt, erlitten haben.

Bei Desoxytheobromin sind nach gleicher Behandlungsweise 77,8% unzersetzt zurück zu erhalten, aber diese Menge wäre jedenfalls noch grösser, wenn nicht infolge ziemlicher Löslichkeit des Desoxytheobromins beträchtliche Verluste entständen.

Das Ergebnis der Säurehydrolyse bei Desoxyxanthinen ist demnach dahin zu formulieren, dass

a) die in Stellung 3 methylierten Desoxyxanthine gegen eine hydrolytische Aufspaltung des Xanthinrings durch Säuren recht beständig sind und

b) die nicht in 3-Stellung mit Methyl besetzten Desoxyxanthine durch Mineralsäuren äusserst leicht eine hydrolytische Spaltung und zwar mit annähernd gleicher, von Zahl und Stellung der Methylgruppen wenig abhängiger Geschwindigkeit, erleiden.

Vielleicht liessen sich bei einer vergleichbar durchgeführten Hydrolyse der Xanthine mit Säuren ähnlich einfache Verhältnisse beobachten. Bei der grossen Beständigkeit derselben stehen jedoch einer derartigen Untersuchung erhebliche Schwierigkeiten im Wege.

Sehr viel weniger einfach sind die Ergebnisse, die ich bei der Hydrolyse der Desoxyxanthine durch alkalische Mittel erzielte.

Während die Desoxyxanthine durch Säuren bei 58,5° schon in 3 Stunden vollkommene hydrolytische Spaltung erfahren, dauert dieser Vorgang mit Alkalien, wie schon im Eingang berichtet wurde, erheblich länger.

Ich habe, um den Einfluss der Methylierung zu verfolgen, eine Versuchsreihe für sieben 2-Oxy-1,6-dihydropurine durchge-

führt. Je $^1/_{1000}$ Mol. der Base wurde mit 2 g kryst. Baryumhydroxyd und 10 cc Wasser im geschlossenen Rohr 4 Stunden auf 100° erhitzt und die abgeschiedene Menge Baryumkarbonat mit den gebräuchlichen Vorsichtsmassregeln bestimmt. Unter der Voraussetzung, dass 1 Molekül Desoxybase 1 Molekül Baryumkarbonat abscheidet, haben sich folgende Werte für die Spaltung ergeben.

Tabelle V.

	Stellung der Methyle	Baryumkarbonat g	Nach 4 h Erhitzen auf 100° hydrolysiert %	Beobachtungen.
Desoxy-xanthin	—	0,0751	38,0	schwacher Ammoniakgeruch, Lösung braun.
„ 3-methyl-xanthin	3	0,0710	35,9	Lösung rot gefärbt, Ammoniakgeruch.
„ hetero-xanthin	7	0,0619	31,3	schwacher Geruch n. Ammoniak, Lösung farblos.
„ theophyllin	1, 3	0,0614	31,1	braunrot gefärbt, Ammoniak.
„ paraxanthin	1, 7	0,0789	40,0	farblos, Ammoniak.
„ theobromin	3, 7	0,1896	96,0	Ammoniak- u. Methylamin-Geruch, farblos.
„ kaffeïn	1, 3, 7	0,1113	56,2	Ammoniak- u. Methylamin-Geruch, farblos.

Aus der Tabelle lassen sich allgemeine Gesichtspunkte bezüglich des Einflusses der Methylgruppen auf die Spaltbarkeit der Desoxyxanthine durch alkalische Mittel kaum entnehmen. Jedenfalls scheint hier die Acididät der Verbindung keine massgebende Rolle zu spielen, denn das Desoxyheteroxanthin, welches in Alkali nicht löslicher ist als in Wasser, zeigt annähernd dieselbe Spaltbarkeit wie das Dexoxy-3-methylxanthin, welches sich in verdünnten Alkalien mit Leichtigkeit auflöst.

Zwischen den beiden zweifach methylierten Basen Desoxytheophyllin und -theobromin besteht ein bedeutender Unterschied, der sich nicht ohne weiteres erklären lässt. Auch ein spezieller Einfluss der 3-Methylierung, die doch bei der Säurehydrolyse eine so bemerkenswerte Rolle spielt, tritt hier nicht zutage.

Um nun die Spaltbarkeit der Desoxyxanthine durch Alkalien direkt mit derjenigen der Xanthine vergleichen zu können, habe ich auch die Einwirkung von Baryt auf die letzteren messend bestimmt. Die Resultate sind in Tabelle VI zusammengestellt, in welcher ich auch nochmals die Zahlen E. Fischers anführe. Der Unterschied in denselben erklärt sich durch die ungleiche Konzentration der OH-Ionen in beiden Versuchsreihen. Eine deutliche Beziehung zwischen den zwei Tabellen V und VI ist nicht zu erkennen. Die grosse Bedeutung der Stellung des Alkyls zeigt namentlich der Vergleich von Paraxanthin und Theobromin.

Tabelle VI.

Base	Stellung der Methylgruppe	angewandte Substanz-Menge	2 g $Ba(OH)_2$, 8 aq. und 10 cc H_2O	Dauer des Erhitzens auf 100°	abgeschiedene Menge Baryumkarbonat	% der Base hydrolysiert	%-Verlust nach Fischer	Beobachtungen.
		g	cc	h	g	%	%	
Xanthin	—	0,1898	10	15	0,0490	9,9	5	Lösung stark gelbbraun, NH_3.
3-Methylxanthin	3	0,1500	10	15	0,0223	6,2	—	Lösg. schw. gelb, schw. NH_3Geruch.
Heteroxanthin	7	0,1844	10	15	0,0411	9,3	—	Lösg. farbl., Geruch nach NH_3.
Theophyllin	1, 3	0,2008	10	15	0,1993	45,2	—	Lösg. schw. gelb; stark NH_3.
Paraxanthin	1, 7	0,1829	10	15	0,1791	44,6	32	Lösg. farbl., Geruch nach Ammoniak.
Theobromin	3, 7	0,1950	10	15	0,3202	74,8	40,6	farblos, starker Ammon.-Geruch.
Kaffeïn	1, 3, 7	0,1941	10	15	0,3940	100	100	Lösg. farblos, NH_3 und Methylamin-Geruch.

Auf Grund dieser Ergebnisse der Spaltung durch Baryumhydroxyd entsteht die gleiche Folgerung wie bei E. Fischer, dass nämlich

die Stabilität des Xanthinrings gegen alkalische Mittel mit der Zahl der eingetretenen Methylgruppen abnimmt, aber noch mehr durch deren Stellung beeinflusst ist.

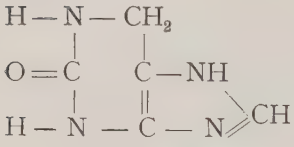
Das im Vorhergehenden erwähnte Hauptresultat meiner

Versuche betreffend den stark hervortretenden Einfluss der Stellung 3 auf die Spaltbarkeit der Desoxyxanthine durch Säuren fordert zu einer Erklärung heraus.

Eine solche kann vielleicht durch die Überlegung gefunden werden, dass die Besetzung der Stellung 3 im Desoxyxanthinring insofern eine wesentliche konstitutive Änderung hervorbringt, als sie eine in anderen Fällen mögliche Desmotropie-Erscheinung verhindert.

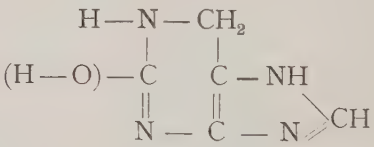
Während für das Desoxyxanthin und die in 3-Stellung nicht methylierten Desoxyxanthine die folgenden beiden Formen möglich sind,

I.



Laktamformel

II.



Laktimform

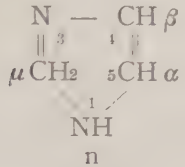
ist diese Desmotropie-Möglichkeit bei den 3 methylierten Desoxyxanthinen ausgeschlossen. Es erscheint mir nun möglich, dass in saurer Lösung die Tendenz zur Bildung der Pseudoform besteht und dass diese es ist, welche so leicht der Spaltung unterliegt, wo hingegen das Molekül in der Form I gegen Säuren wesentlich beständiger sein mag.

Doch bin ich mir des stark hypothetischen Charakters dieser Erwägungen wohl bewusst.

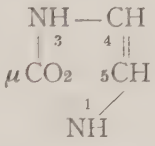
Eigentlich in lockerem Zusammenhang mit den bisher erörterten Versuchen habe ich die Isolierung der bei der Spaltung der Desoxyxanthine durch Säuren entstehenden Imidazolonbasen versucht. Es ist mir zwar nicht gelungen, eine der freien Basen in krystallisiertem Zustande zu gewinnen, doch habe ich bei Desoxyxanthin, -heteroxanthin und -paraxanthin krystallisierte Salze isolieren und so den oben formulierten Verlauf der Spaltung für alle diese Fälle nachweisen können.

Die Hydrolyse bei leicht spaltbaren Desoxyxanthinen verläuft, wie bereits erwähnt, unter Abtrennung von Kohlensäure und Ammoniak. Es ist nach Tafel III klar und auch aus den quantitativen Bestimmungen ersichtlich, dass nur ein und zwar

das in Stellung 3 befindliche, nicht methylierte Stickstoffatom Abspaltung erleidet. Ebenso sicher kann die hydrolytische Abtrennung des 2-Carbonyls als Kohlendioxyd angenommen werden. Unter Aufnahme der Elemente des Wassers im Imidazolring resultiert dann ein Imidazolonderivat, zweifellos ein 4-Imidazolon. Es sei erwähnt, dass die bisher bekannten Imidazolone 2-(μ) Ketoverbindungen sind.

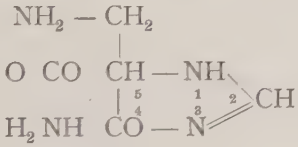


Imidazol, Glyoxalin

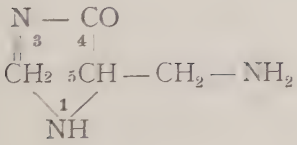


2-(μ) Imidazolon.

Aus Desoxyxanthin habe ich durch Säurehydrolyse

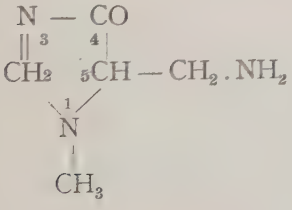


erhalten



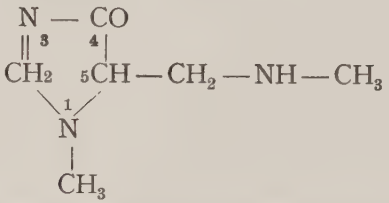
5-Aminomethyl-4-imidazolon.

In entsprechender Weise verläuft die Spaltung bei Desoxyheteroxanthin und man bekommt



1-Methyl-5-aminomethyl-4-imidazolon.

Aus Desoxyparaxanthin entsteht



1-Methyl-5-methylaminomethyl-4-imidazolon.

Einer weiteren Ausdehnung dieses Teils der Arbeit stand hauptsächlich die Kostspieligkeit des Materials entgegen, das mir zumeist durch Vermittlung von Herrn Prof. Tafel von der Firma C. F. Boehringer u. Söhne in Waldhof zur Verfügung gestellt wurde, wofür derselben auch an dieser Stelle mein verbindlichster Dank ausgesprochen sei.

Experimenteller Teil.

I. Hydrolyse von Desoxyxanthinen mit verdünnten Mineralsäuren.

a) Quantitative Bestimmung der abgespaltenen Kohlensäure und des Ammoniaks bei vollständiger Hydrolyse.

b) Messung der Reaktionsgeschwindigkeit bei Desoxyxanthin 7- und 1, 7- Methyldesoxyxanthin durch Bestimmung der abgespaltenen Kohlensäure.

c) Verlauf der Hydrolyse des Desoxyparaxanthins ermittelt durch Titration der neutralisierten Säure.

d) Verhalten von in Stellung 3 methylierten Desoxyxanthinen gegen verdünnte Schwefelsäure bei 58,5°.

e) Spaltung von Desoxytheophyllin und Desoxykaffeïn bei höherer Temperatur.

II. Spaltung von Xanthinen mit Baryumhydroxyd.

III. Hydrolyse von Desoxyxanthinen mit Baryumhydroxyd.

IV. Isolierung der bei der Säurespaltung entstehenden Imidazolone.

a) 5-Aminomethyl-4-imidazolon.

b) 1-Methyl-5-aminomethyl-4-imidazolon.

c) 1-Methyl-5-methylaminomethyl-4-imidazolon.

I. Hydrolyse von Desoxyxanthinen mit verdünnten Mineralsäuren.

a) Quantitative Bestimmung der abgespaltenen Kohlensäure und des Ammoniaks bei vollständiger Hydrolyse.

Um zunächst festzustellen, dass ein Molekül Desoxybase bei der Säurehydrolyse je ein Molekül Kohlendioxyd und Ammoniak liefert, wurden je 0,2—0,3 g wasserfreie, reine Base mit einer gewogenen Menge genau titrierter Schwefelsäure in einem geschlossenen Apparat, der aus kleinem Rundkölbchen mit aufgesetztem Kühler, Chlorkalziumrohr und Kaliapparat bestand, hydrolytisch gespalten. Ich erwärmte zunächst gelinde, bis die Kohlensäureentwicklung vorüber war und kochte dann noch 5 Minuten lang. Hierauf wurde 10 Minuten gereinigte Luft zur Überführung der Kohlensäure in den Absorptionsapparat hindurch gesaugt. Die Spaltungsflüssigkeit titrierte ich unter Verwendung von Methylorange als Indikator mit Baryumhydroxydlösung von bekanntem Gehalt znrück und berechnete aus dem Minderverbrauch von Lösung die abgespaltene Menge Ammoniak, aus der Zunahme des Kaliapparats die Kohlensäure.

α) Desoxyxanthin:

$$2\,C_5H_6ON_4 + 2\,H_2SO_4 + 4\,H_2O = (C_4H_7ON_3)_2 \cdot H_2SO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 2\,CO_2.$$

Angewandt: 0,2367 g Substz. + 5 cc = 6,3013 g verdünnte Schwefelsäure entsprechend 71,80 cc einer Baryumhydroxydlösung; 1 cc dieser $Ba(OH)_2$ Lösung gleich 0,002976 g NH_3; zur Rücktitration verbraucht 61,75 cc des $Ba(OH)_2$.

Berechnet:	Gefunden:
0,0754 g CO_2	0,0730 g CO_2
0,0291 g NH_3 = 9,80 cc $Ba(OH)_2$	0,0300 g NH_3 = 10,05 cc $Ba(OH)_2$

β) Desoxyheteroxanthin:

$$2\,C_6H_8ON_4 + 2\,H_2SO_4 + 4\,H_2O = (C_5H_9ON_3)_2 \cdot H_2SO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 2\,CO_2.$$

Angewandt: 0,2011 g Substanz + 5 cc = 6,2057 g verdünnte Schwefelsäure gleich 70,75 cc Baryumhydroxydlösung; zur Rücktitration nötig, 63,35 cc dieser Lösung.

Berechnet:	Gefunden:
0,0582 g CO_2	0,0574 g CO_2
0,0225 g NH_3 = 7,56 cc $Ba(OH)_2$	0,0220 g NH_3 = 7,40 cc $Ba(OH)_2$

γ) Desoxyparaxanthin:

$$2\,C_7H_{10}ON_4 + 2\,H_2SO_4 + 4\,H_2O = (C_6H_{11}ON_3)_2 \,.\, H_2SO_4 + (NH_4)_2SO_4 + 2\,CO_2.$$

Angewandt: 0,3320 g = 2 Molekül Substanz + 5 cc verdünnte Schwefelsäure = 6,2413 g gleich 71,2 cc Baryumhydroxydlösung; für die Rücktitration 59,9 cc.

Berechnet:	Gefunden:
0,0880 g CO_2	0,0876 g CO_2
0,0340 g NH_3 = 11,4 cc $Ba(OH)_2$	0,0336 g NH_3 = 11,3 cc $Ba(OH)_2$

Da nach diesen Versuchen beim Desoxyxanthin und Desoxyheteroxanthin die Fehler bei der Feststellung des Reaktionsverlaufs durch Rücktitration der verbrauchten Säure etwas gross zu werden versprachen, so habe ich derartige Versuche auf das Desoxyparaxanthin beschränkt und die Messung der Reaktionsgeschwindigkeit bei den übrigen Desoxyxanthinen ausschliesslich auf die Bestimmung der Kohlensäure gegründet.

b) Messung der Reaktionsgeschwindigkeit bei Desoxyxanthin, 7- und 1, 7-Methyldesoxyxanthin durch Bestimmung der abgespaltenen Kohlensäure.

Ich verfuhr in folgender Weise:

Je $^1/_{1000}$ Mol. der wasserfreien Desoxybase wurde mit 2 cc einer 20%igen Schwefelsäure (4,67 Moleküle auf ein Molekül Base) in ein kleines Reagensgläschen von 1 cm Weite und 6—7 cm Länge eingeschmolzen und mehrere solcher Röhrchen gleichzeitig

bestimmte Zeit in einen Thermostaten von 58,5° getaucht. Die Temperaturschwankungen betrugen nicht über 0,07°. Das Eintreten der Reaktion lässt sich am Aufsteigen von Kohlensäurebläschen aus der Flüssigkeit erkennen. Zu bestimmten Zeiten wurde je eines der Röhrchen zur Unterbrechung der Hydrolyse in Eiswasser gesenkt. Hierauf brachte ich es in einer starkwandigen 150 cc fassenden Flasche, die einige Glaskugeln und 20 cc kohlensäurefreies Wasser enthielt, durch Schütteln zum Brechen und trieb mittelst reinen Wasserstoffs die gebildete Kohlensäure in einen mit der Flasche verbundenen Absorptionsapparat, bestehend aus Chlorkalziumrohr und Kaliapparat. Die erhaltenen Zahlen sind in der Tabelle 4 S. 16 zusammengestellt und in der Tafel S. 17 zur Zeichnung von Reaktionskurven verwendet worden.

c) Verlauf der Hydrolyse des Desoxyparaxanthins, ermittelt durch Titration der durch das abgespaltene Ammoniak neutralisierten Säure.

Es wurde je 0,1660 g = $^1/_{1000}$ Mol. Desoxybase mit 2 cc genau gewogener 20 %iger Schwefelsäure in ein Glasröhrchen eingeschmolzen und im Thermostaten wie oben unter b) beschrieben hydrolysiert. Nach Austreiben der Kohlensäure mittelst Wasserstoffs titrierte ich die angewandte Menge Säure unter Verwendung von Methylorange als Indikator zurück. Der Farbenumschlag liess sich gut erkennen. Zur Titration diente eine Baryumhydroxydlösung von welcher

1 cc äquivalent 0,01719 g H_2SO_4 gleich 0,002976 g NH_3

war.

0,1660 g Desoxyparaxanthin benötigen bei vollständiger Hydrolyse

0,0980 g H_2SO_4 gleich 5,7 cc der Barytlauge.

Tabelle VII enthält die gefundenen Zahlen und die hieraus für den Grund der Spaltung in Prozenten berechneten Werte. Sie stimmen mit den durch Kohlensäureabsorption ermittelten sehr gut überein.

Tabelle VII.

Bei 58,5 Minuten	20 % verd. Schwefelsäure	Äquivalente Menge Baryumhydroxyd	Zur Rücktitration verbraucht	Bei der Hydrolyse verbraucht	Hydrolysiert
	g	cc	cc	cc	%
10	2,2552	25,7	24,1	1,6	30
20	2,2605	25,8	23,1	2,7	47
30	2,2814	26,0	22,7	3,3	58
60	2,2559	25,7	21,2	4,5	79
120	2,2796	26,0	20,7	5,3	93
180	2,2648	25,8	20,3	5,5	97

d) Verhalten von in Stellung 3 methylierten Desoxyxanthinen gegen Schwefelsäure bei 58,5°.

Desoxykaffeïn.

Die Hydrolyse verläuft bei diesen Basen weit langsamer und ohne Kohlensäureentwicklung. 1,8 g wasserfreies aus Essigester frisch umkrystallisiertes Desoxykaffeïn wurde mit 20 cc 20%iger Schwefelsäure (Konzentration die gleiche wie bei den leicht spaltbaren Desoxybasen) in eine Röhre gebracht und dieselbe evakuiert zugeschmolzen 3 Stunden lang in einen Thermostaten bei 58,5°, ohne zu schütteln völlig eingetaucht. Die weingelbe Farbe der Lösung war nach dieser Zeit unverändert geblieben, eine Gasentbindung konnte nicht beobachtet werden. Die Flüssigkeit wurde nun mit Baryumkarbonat neutralisiert, mit Baryumhydroxyd schwach alkalisch gemacht und mit Chloroform sehr sorgfältig ausgeschüttelt. Die Menge des aus dem Chloroformauszug zurückgewonnenen, gelblich gefärbten und im Vakuum über konzentrierte Schwefelsäure getrockneten Desoxykaffeïns betrug 1,649 g. Es wurden demnach 91,6% unverändert zurückgewonnen.

Desoxytheobromin.

0,696 g Desoxybase, gelöst in 8,4 cc 20%iger Schwefelsäure wurden unter vollkommen gleichen Bedingungen wie oben beschrieben, der Hydrolyse unterworfen. Die Bestimmung der un-

veränderten Menge geschah durch Abstumpfen der Säure mit Baryumkarbonat und Neutralisieren mit Natronlauge. Da Desoxytheobromin in Wasser ziemlich löslich ist — 1 Teil in 132 Teilen Wasser von 19° — so wurde die Lösung auf ein Volumen von etwa 5 cc eingeengt. Das auskrystallisierte und getrocknete Desoxytheobromin wog 0,542 g.

e) Spaltung von Desoxytheophyllin und Desoxykaffeïn durch Kochen mit Säuren.

Desoxytheophyllin.

0,5 g Base wurden mit 5 cc verdünnter (20 %) Schwefelsäure eine Stunde lang am Rückflusskühler gekocht. Die Lösung behielt ihre ursprüngliche gelbe Färbung unverändert bei, Gase wurden nicht entwickelt. Die mit Baryumkarbonat neutralisierte und mit Baryumhydroxyd genau schwefelsäurefrei gemachte Lösung hinterliess beim Verdunsten im Vakuum ein braunes Harz, das auch bei langem Stehen nicht krystallisierte. Dasselbe ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Bei einer Spaltung, die durch 1 stündiges Kochen mit konzentrierter Salzsäure ausgeführt wurde, hinterliess die eingedunstete Flüssigkeit ebenfalls einen braunen harzigen Rückstand, aus dem sich nur Chlorammonium isolieren liess, während Methylaminchlorhydrat nicht festgestellt werden konnte. Die Desoxybase war auch hier nicht mehr nachzuweisen. Löst man das von Chlorammonium grösstenteils befreite Harz in Wasser und gibt eine warm gesättigte Pikrinsäurelösung zu, so entsteht eine starke, gelbe Fällung, die ich nicht näher untersucht habe.

Desoxykaffeïn mit Schwefelsäure.

Auch bei längerem Kochen von Desoxykaffeïn mit 20 %iger Schwefelsäure tritt weder Färbung der Lösung noch Gasentbindung ein.

1 g Desoxykaffeïn wurde mit 10 cc 20 %iger Schwefelsäure (1 Mol. Base — 4,67 Mol. Säure) im Rohr 9 Stunden lang auf 110° erhitzt. Nach dieser Zeit war nur schwacher Druck ent-

standen, die Lösung hatte sich nicht gefärbt und an der Glaswand haftend war ein gelblicher, durchscheinender Firnis abgeschieden, der sich in allen gebräuchlichen Solventien unlöslich zeigte. Nur Eisessig löste ihn beim Erwärmen, aber beim Verdünnen mit Wasser fiel er wieder ölig aus. Seine Menge betrug etwa 0,5 g. Die Spaltungsflüssigkeit wurde sorgfältig mit Baryumkarbonat und Baryumhydroxyd von Schwefelsäure befreit und mehrere Male mit Chloroform ausgeschüttelt. Es war dadurch unverändertes Desoxykaffeïn nicht mehr zu isolieren. Die schwefelsäurefreie Lösung wurde im Vakuum bei ca. 50° überdestilliert. Die hinterbleibenden 0,3 g braunes Öl krystallisierten auch bei mehrwöchigem Stehen im Exsikkator nicht. Das stark alkalische Destillat wurde nach schwachem Ansäuern mit Salzsäure zur Trockne verdampft. Der weisse, krystallisierte Rückstand wog 0,25 g und bestand, wie auch eine quantitative Chlorbestimmung ergab, nur aus Chlorammonium, während Methylaminchlorhydrat nicht nachgewiesen werden konnte.

0,1001 g Subst. lieferten 0,2680 g Ag Cl

Berechnet für:	Gefunden:
NH_4Cl 66,32 Cl	66,21

Desoxykaffeïn mit Salzsäure.

1 g wasserfreies, aus Essigester unkrystallisiertes Desoxykaffeïn wurde mit 20 cc. konz. Salzsäure am Rückflusskühler fünf Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die Farbe der zuerst weingelben Lösung war nach einstündigem Erhitzen tief braunrot, worauf wieder Aufhellung bis zu schwach braunrot eintrat. Die Lösung wurde nach einer mit negativem Resultat ausgeführten Prüfung auf unverändertes Desoxykaffeïn im Vakuum auf ein kleines Volumen eingedampft und dieses im Exsikkator völlig eingedunstet. Der Rückstand, ein in Wasser und verd. Alkohol leicht lösliches, dagegen in Essigester und Äther unlösliches Harz enthielt nur Chlorammonium. Bei den unter bezeichneten Verhältnissen ausgeführten Säurehydrolysen des Desoxykaffeïns wird demnach kein Methylamin abgespalten.

II. Spaltung von Xanthinen mit Baryumhydroxyd.

Je 0,15—0,2 g der betreffenden Base wurden mit 2 g krystall. Baryumhydroxyd und 10 cc kohlensäurefreiem Wasser in etwa 2,5 cm weitem und 15—20 cm langen, geschlossenen Glasröhren 15 Stunden lang auf 100° erhitzt. Die Glasröhren waren vorher, um sie gegen Alkali widerstandsfähiger zu machen, längere Zeit mit strömendem Dampf behandelt worden. Die Erhitzung geschah in einem stark siedenden Wasserbad, völlig untergetaucht, ohne zu schütteln. Hierauf wurde die Röhre, in der kein Druck vorhanden war, entleert und etwa an den Wänden haftendes Baryumkarbonat mit dem Gummiwischer entfernt. Das Filtrieren der alkalischen Lösung geschah unter möglichstem Abschluss von Kohlensäure mittelst eines Trichters mit aufgeschliffenem Deckel und mehreren Natronkalkröhren. Ich habe mich bei einer Versuchsreihe auch des Verfahrens von Gooch und Phelps[1]) (Verwendung von Xylol) bedient, um die Kohlensäure der Luft auszuschliessen. Es wurde längere Zeit sorgfältig mit heissem, ammoniakhaltigem (frei von Ammoniumkarbonat) Wasser ausgewaschen, schwach geglüht und gewogen. Durch verschiedene blinde Versuche war die Menge Glassubstanz bezw. während der Operationen aufgenommene Menge Kohlensäure, zu insgesamt 0,008 g bestimmt worden, die stets in Rechnung gezogen wurden. Die enthaltenen Mengen Baryumkarbonat sind in der Tabelle VI Seite 21 zusammengestellt. Unter der Voraussetzung, dass ein Molekül Xanthinbase bei vollständiger Spaltung 2 Moleküle Baryumkarbonat zu liefern vermag, sind aus diesen Zahlen die Werte der Hydrolyse in Prozenten berechnet und in Kolonne 7 angeführt.

III. Hydrolyse von Desoxyxanthinen mit Baryumhydroxyd.

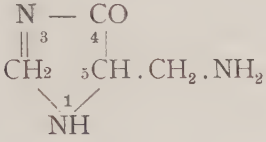
Der Grad der Hydrolyse durch alkalische Mittel wurde dadurch festgestellt, dass je $^1/_{1000}$ Mol. der reinen, wasserfreien Desoxybase mit 2 g kryst. Barythydrat und 10 cc Wasser 4 Stunden lang im Wasserbad auf 100° erhitzt und die dabei gebildete Menge Baryumkarbonat ermittelt wurde.

[1]) Zeitschr. f. anorg. Chem. 9, 356.

Das Arbeitsverfahren war das gleiche wie bei der Spaltung der Xanthine (Seite 32). Die tabellarisch geordneten Werte finden sich im allgemeinen Teil Seite 20 Tabelle V.

IV. Isolierung der bei der Spaltung entstehenden Imidazolone.

a) 5-Aminomethyl-4-imidazolon.



1. Pikrat.

Aus der salzsauren oder sehwefelsauren, stark mit Wasser verdünnten Spaltungsflüssigkeit des Desoxyxanthins fällt warm gesättigte Pikrinsäurelösung ein in kleinen Nadeln krystallisierendes, rein gelb gefärbtes Pikrat aus. Dasselbe ist in Wasser, Alkohol, Äther unlöslich und erleidet beim Kochen mit Wasser Zersetzung. Eine Reinigung wurde durch Lösen in Aceton und Wiederausfällung mit Äther versucht, doch weist die Elementaranalyse dieses Produkts nur annähernd auf eine Verbindung der Formel

$$C_4H_7ON_3.C_6H_3O_7N_3$$ hin.

Das Pikrat zersetzte sich bei der Schmelzpunktsprobe.

2. Hydrochlorat: $C_4H_7ON_3 . HCl$.

Die Spaltung der Desoxybase geschah mit konz. Salzsäure durch 30 Minuten langes Erwärmen auf 100° im Wasserbad. Die intensiv gelb gefärbte Flüssigkeit wurde im Exsikkator vollkommen verdunsten lassen, wobei eine gelbe Substanzmenge zurückblieb. Dieser Rückstand wurde bei 0.5 g gespaltenem Desoxyxanthin mit 2 cc Wasser von 0° verrieben und das sehr leicht gelöste Hydrochlorat durch Filtrieren vom Chlorammonium getrennt. Die gelbe Lösung gab mit 15 cc abs. Alkohol und so viel Äther versetzt, dass eben bleibende Trübung entstand, nach mehrstündigem Stehen eine gelblich gefärbte Krystallisation von feinen Nädelchen. Nach 4 maliger Umkrystallisation durch Lösen in wenig Wasser und

Zugabe von abs. Alkohol und etwas Äther war das Hydrochlorat (0,15 g) frei von Chlorammonium

0,1010 g Subst. gaben 0,0976 g Ag Cl

Berechnet für:	Gefunden:
$C_4H_8ON_3Cl$ = 149,5	
Cl 23,72	23,90

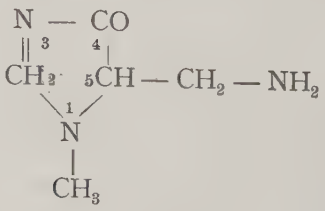
Eigenschaften: Das salzsaure Imidazolon krystallisiert in feinen, weissen Nädelchen, die sich an der Luft nach längerem Stehen dunkel färben. Der Schmelzpunkt lässt sich infolge Zersetzung nicht bestimmen. Es löst sich in Wasser sehr leicht, mit stark saurer Reaktion, jedoch nicht ganz klar auf. In Alkohol, Äther und Aceton ist es sehr schwer löslich. Pikrinsäure gibt ein nadeliges, hübsch krystallisierendes Pikrat. Ammoniakalische Silberlösung bewirkt eine amorphe Fällung unter starker Dunkelfärbung der Lösung, ebenso Goldchlorid. Mit Natrium- oder Silbernitrit findet starke Reaktion unter Zersetzung und Verharzung statt. Alkoholisches Kali und Chloroform erzeugen deutlichen Isonitrilgeruch.

3. Versuch zur Gewinnung der freien Base.

Die farblose Lösung von 0,5 g Desoxyxanthin in 5 cc 20%iger Schwefelsäure wurde langsam bis zum Nachlassen der Kohlensäure Entwickelung und alsdann 10 Minuten auf 100° erhitzt. Die gelb gefärbte Flüssigkeit wurde mit Baryumkarbonat und Baryumhydroxyd von Schwefelsäure genau befreit und hierauf im Exsikkator völlig eingedunstet. Der braune harzige Rückstand konnte nich zur Krystallisation gebracht werden.

Auch Versuche aus dem Hydrochlorat mit Silberoxyd die Base in Freiheit zu setzen, ergaben nur harzige Produkte.

b) 1-Methyl-5-aminomethyl-4-imidazolon.



Die Hydrolyse von Desoxyheteroxanthin und die Isolierung des Spaltungsproduktes konnte auch in etwas grösserem Massstabe ausgeführt werden, da das Ausgangsmaterial Heteroxanthin leichter zugänglich ist und nach dem von E. Fischer angegebenen Verfahren [1]) aus Theobromin gewonnen wurde. Es sei hier erwähnt, dass sich die beim Desoxyxanthin [2]) angeführte Abänderung, die elektrolytische Reduktionsflüssigkeit mit Ammoniak anstatt mit Baryumhydroxyd zu neutralisieren, auch bei verschiedenen anderen Desoxybasen der Xanthine hat anwenden lassen. Die Ausbeuten konnten dadurch natürlich erheblich verbessert werden. Ich erhielt z. B. aus 15 g Heteroxanthin 13,2 g reines Desoxyheteroxanthin, also fast 90% (früher 66).

1. Pikrat: $C_5 H_9 ON_3 . C_6 H_3 O_7 N_3$.

Die stark verdünnte hydrolytische Spaltungsflüssigkeit des Desoxyheteroxanthins liefert beim Versetzen mit überschüssiger, warmer Pikrinsäurelösung eine schön in Nadeln krystallisierende Fällung des Pikrats. Doch war das auf diese Weise erhaltene Pikrat nicht ganz rein. Aus dem reinen Hydrochlorat des Imidazolons dagegen liess sich das Pikrat in besserer Form erhalten. Die rein gelben, lanzettlichen Krystalle sind sehr schwer löslich in kaltem Wasser und Alkohol, unlöslich in Äther, schwerlöslich in Azeton.

Sie wurden aus wenig heissem Wasser umkrystallisiert und so rein bekommen.

0,1417 g Subst. lieferten 29,7 cc N bei 20° u. 750 mm

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{11} H_{12} O_8 N_6 = 356$	
N 23,59	23,67

2. Platinsalz: $(C_5 H_9 ON_3)_2 . H_2 Pt Cl_6$.

Die Lösung des reinen Hydrochlorats in wenig Wasser gab mit 10% überschüssiger Platinchloridlösung nach einiger Zeit eine krystallisierte Fällung von stark glänzenden, gelbroten Nadeln, die sich in heissem Wasser lösten und nach mehrstündigem Stehen wieder auskrystallisierten. Aus 0,2 g Hydrochlorat wurden 0,1 g reines platinchlorwasserstoffsaures Salz erhalten.

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXX, 2402 (1897).
2) Ebenda XXXIV, 1165 (1901).

0,0993 g Subst. hinterliessen 0,0290 g Pt.

Berechnet für:	Gefunden:
$C_{10} H_{20} O_2 N_6 Cl_6 Pt = 664$	
Pt 29,35	29,20

3. Hydrochlorat: $C_5 H_9 ON_3 . H Cl$.

Die Hydrolyse des Desoxyheteroxanthins und Gewinnung des Hydrochlorats geschah in folgender Weise.

5 g Desoxybase und 50 cc konz. Salzsäure wurden im Wasserbad erwärmt. Die ursprünglich farblose Lösung färbte sich unter lebhafter Kohlensäureentwickelung gelb, dann rosa und intensiv rot. Gegen Ende der Reaktion trat wieder Aufhellung in rötlich ein. Das Erhitzen auf 100° geschah so lange, bis auch bei heftigem Schütteln der Flüssigkeit kein Aufsteigen von Kohlensäure mehr zu bemerken war. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuumexsikkator der völligen Eindunstung überlassen. Der schwach gelb gefärbte Rückstand enthielt auch sämtliches bei der Spaltung gebildetes Chlorammonium. Es wurde in verschiedener Weise versucht das Hydrochlorat vom Salmiak zu trennen, doch ist diese Isolierung noch mit grossen Substanz-Verlusten verknüpft.

Der Rückstand aus z. B. 2 g hydrolysierter Base, der theoretisch 0,7 g Chlorammonium enthält, wurde mit 2,5 cc Eiswasser verrührt und durch Filtrieren das fast weisse Hydrochlorat von der das Chlorammon enthaltenden Lösung getrennt. Die salzsaure Base löste ich in möglichst wenig kaltem Wasser und fügte abs. Alkohol bis zur eben beginnenden Krystallisation hinzu. Nach längerem Stehen waren 0,3 g farbloser, feiner Nadeln auskrystallisiert, die nach Analyse noch eine Spur Chlorammonium enthielten.

Die Ausbeute wurde späterhin durch folgendes Verfahren wesentlich verbessert.

Der Verdunstungsrückstand wird in möglichst wenig Wasser gelöst und zu der goldgelben Flüssigkeit absoluter Alkohol zugegeben. Es krystallisiert ein durch Salmiak verunreinigtes Hydrochlorat aus. Durch 4—5maliges Wiederholen dieser Operation, bei der infolge der grossen Schwerlöslichkeit der salzsauren Base in starkem Alkohol erhebliche Verluste nicht entstehen, wird ein rein weisses Produkt erzielt.

Es wurden z. B. aus 2 g Desoxyheteroxanthin 0,64 g Hydrochlorat erhalten.

Die Löslichkeitsverhältnisse des Hydrochlorats hängen sehr von dessen Reinheit ab. Das Endprodukt ist bedeutend schwerer löslich als die nicht ganz reinen Zwischenstufen.

0,1080 g getrocknete Sbstz. gaben 24,8 cc N bei 21° u. 749 mm
0,1314 g „ „ „ 0,1163 g Ag Cl
0,2007 g „ „ „ 0,2692 g CO_2 u. 0,1120 g H_2O

Berechnet für:		Gefunden:
$C_5H_{10}ON_3Cl$ = 163,5		
C	36,69	36,58
H	6,12	6,25
N	25,70	25,75
Cl	21,71	21,88

Eigenschaften: Das Hydrochlorat krystallisiert in rein weissen filzigen Nadeln, die in Wasser leicht löslich sind. (Bei nicht ganz reiner Substanz ist es mit goldgelber Farbe und bedeutend leichter löslich.) Die wässerige Lösung reagiert stark sauer. Beim Umkrystallisieren aus Wasser dissoziiert etwas Salzsäure ab, so dass dann der Chlorgehalt sich zu niedrig (z. B. um 6 %) ergibt. Das Umkristallisieren geschah deshalb unter Zusatz von etwas Salzsäure. In absolutem Alkohol ist das Hydrochlorat sehr schwerlöslich, ebenso in anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln organischer Natur. Mit Chloroform und alkoholischem Kali gibt es die Isonitrilreaktion. Beim Diazotieren tritt starke Braunfärbung und völlige Verharzung ein.

Die wässerige Lösung des Hydrochlorats entfärbt Bromwasser momentan.

0,2 g Hydrochlorat verbrauchten bis zur Sättigung 10 cc 3 % Bromlösung = 0,3 g Brom.

Es würden sich daraus drei Atome Brom berechnen. Das entstehende Produkt ist nicht näher untersucht worden.

Die Imidazole zeigen bekanntlich die charakteristische Eigenschaft von Benzoylchlorid und Natronlauge in merkwürdiger Weise schon bei 0° leicht aufgespalten zu werden.

Ein Benzoylierungsversuch mit dem Hydrochlorat verlief jedoch vollkommen negativ.

Das stände aber im Einklang[1]) mit der Beobachtung von

[1]) Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXXV, 2448 (1902).
[2]) Ebenda XXXX, 3692 (1907).

Pinner und Schwarz, wonach nur diejenigen Imidazole, welche die Imidogruppe (1) enthalten, aufgespalten würden.

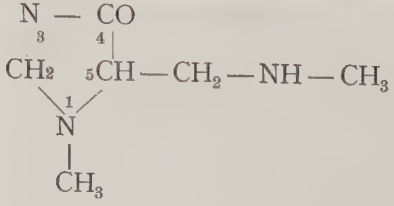
4. Versuche zur Gewinnung der freien Imidazolonbase.

0,5 g Desoxyheteroxanthin wurden mit 5 cc 20 %iger Schwefelsäure hydrolisiert und die rot gefärbte Spaltungsflüssigkeit mit Baryumkarbonat und dann mit Baryumhydroxydlösung genau von Schwefelsäure befreit. Die verdunstete Lösung hinterliess nur ein dunkelgrünes Harz aus dem kein krystallisierbares Produkt isoliert werden konnte.

Auch entsprechende Vessuche aus dem rohen, salmiakhaltigen Hydrochloryd mit Silberoxyd die freie Base zu erhalten, schlugen fehl.

Um den günstigen Einfluss des entstehenden Ammoniaks zu vermeiden, wurde nun vom reinen salzsauren Imidazolon ausgegangen. 0,2 g des reinen Hydrochlorats wurden mit der genau berechneten Menge kohlensäurefreier Natronlauge versetzt. Die entstandenen 3 cc Flüssigkeit reagierten stark alkalisch, jedoch war ein Geruch nach Ammoniak nicht zu bemerken. Beim völligen Eindunsten dieser Lösung im Exsikkator hinterblieb eine reine weisse Salzmenge, die sich im Wasser mit Leichtigkeit, in absol. Alkohol nur teilweise auflöste. Sie wurde mit absol. Alkohol ausgezogen und so die Base vom Chlornatrium einigermassen getrennt. Aus der alkoholischen Lösung fällte Äther eine vollkommene weisse, flockige Masse, leichtlöslich in Wasser zu einer auf Lackmus- und Kurkumapapier stark alkalisch reagierenden Flüssigkeit. Die freie Base des Imidazolons besitzt demnach nur ein sehr geringes Krystallisationsvermögen.

c) 1-Methyl-5-methylaminomethyl-4-imidazolon.



1. Hydrochlorat: $C_6H_{11}ON_3 . HCl$.

Um ein reines salzsaures Imidazolon zu erzielen, ist es Vorbedingung, dass schon die Hydrolyse des Desoxyparaxanthins

unter möglichster Vermeidung zu starken Erhitzens erfolgt. Die Spaltung von z. B. 2 g Desoxybase, gelöst in 20 cc rauchender Salzsäure, geschah deshalb in nachstehend beschriebener Weise. Es wurde zunächst mässig erwärmt. Schon bei 50° begannen langsam Kohlensäurebläschen aus der Flüssigkeit aufzusteigen.

Mit Erhöhung der Temperatur wurde die Kohlendioxydentwicklung lebhafter, die Lösung nahm eine immer stärkere gelbe Farbe an. Bei 80° und einer Dauer der Hydrolyse von 100 Minuten fand nur noch sehr schwache Kohlensäureentbindung statt, während sich die intensiv gelbe Farbe allmählich aufgehellt hatte und in schwach rosa umgeschlagen war. Es wurde noch bis 90° erwärmt, doch fand auch bei starkem Schütteln der Lösung kein Entweichen von Gas mehr statt. Sie wurde im Vakuum völlig eindunsten lassen. Der Rückstand war, wenn sich die Spaltung in beschriebener Weise vollzogen hatte, krystallinisch und nur schwach gelb gefärbt, dagegen völlig verharzt, sobald die Spaltungsflüssigkeit zum Sieden erhitzt wurde.

Eine Trennung des entstandenen Hydrochlorats vom Ammoniumchlorid durch Ausziehen mit wenig Eiswasser ist hier nicht angängig, da die beiderseitigen Löslichkeiten von Hydrochlorat und Chlorammonium annähernd gleich sind. Ich habe daher durch 6—8 maliges Lösen in möglichst wenig Wasser und Zugabe von absol. Alkohol und wenig Äther Krystallisation eintreten lassen. Die Zugabe von Äther wirkt natürlich begünstigend auf das Mitausfallen von Salmiak. Aus verdünnter, rein alkoholischer Lösung scheiden sich beim Stehen unter 0° erst innerhalb 3—4 Tagen farblose, zu kleinen Drusen vereinigte Nädelchen ab. Das Krystallisationsvermögen des Hydrochlorats ist mithin ziemlich gering, auch hält es kleine Spuren von Chlorammonium hartnäckig fest.

0,0571 g Subst. ergaben 12,2 cc N bei 18,5° und 743 mm.

Berechnet:	Gefunden:
$C_6H_{12}ON_3Cl = 177,5$	
N 23,66	24,00

Der gefundene Stickstoffgehalt ist, jedenfalls durch die Anwesenheit einer geringen Menge Salmiak, etwas zu gross.

Eigenschaften: Das salzsaure Imidazolon krystallisiert in weissen Nädelchen, die sich in Wasser sehr leicht mit schwach gelber Farbe (vielleicht bedingt durch nicht absolute Reinheit) und saurer Reaktion auflösen. Es ist sehr schwerlöslich in kaltem

Alkohol, unlöslich in Äther. Sein Schmelzpunkt ist infolge Zersetzung nicht zu bestimmen. Platinchloridlösung (10%ig) gibt eine krystallinische Fällung von kleinen, gelben Nadeln, ebenso liefert Pikrinsäure ein rein hellgelbes, nadeliges Pikrat, das sich jedoch nicht umkrystallisieren liess, so dass eine Analyse unterblieb.

Nitrosaminbildung: Bei der angegebenen Struktur des Imidazolons ist bei der Diazotierung die Entstehung eines Nitrosamins zu erwarten.

Es fand auch beim Eintropfen der berechneten Menge Baryumnitritlösung zur schwefelsauren Spaltungsflüssigkeit des Desoxyparaxanthins bei guter Kühlung eine sichtliche Einwirkung statt und die vorher farblose Lösung wurde allmählich rot. Aus der mit Baryumkarbonat neutralisierten und mit Baryumhydroxyd genau schwefelsäurefrei gemachten Lösung blieb beim Verdunsten im Vakuumexsikkator ein dunkelbraunes, in Wasser leicht lösliches Harz zurück.

In gleicher Weise gab die salzsaure Spaltungsflüssigkeit des Desoxyparaxanthins mit Amylnitrit lebhafte Reaktion. Das gebildete Nitrosamin konnte aber auch hier noch nicht isoliert werden.

2. Versuch zur Darstellung der freien Base.

0,1 g reines salzsaures Imidazolon wurden in möglichst wenig Wasser gelöst und die genau berechnete Menge reiner Kalilauge hinzugefügt. Die erhaltene Lösung reagierte stark alkalisch, Ammoniak Abspaltung oder Färbung waren nicht zu bemerken. Beim Verdunsten der Flüssigkeit blieb ein schwach gelblicher Rückstand, aus welchem die Base mit absol. Alkohol ausgezogen werden konnte, während Chlorkalium grösstenteils zurückblieb. Dieselbe war jedoch nicht zur Krystallisation zu bringen.

Lebenslauf.

Ich, Josef Rudolf Mayer, katholischer Konfession, wurde geboren am 17. April 1884 zu Würzburg als Sohn des Spenglermeisters Josef Mayer und dessen Ehefrau Anastasia. Nach Besuch der Volksschule trat ich in die Kgl. Kreisrealschule zu Würzburg ein und absolvierte sie im Herbst 1900, nachdem ich in der Zwischenzeit von 1896—1899 die Real- und Handelsschule in Miltenberg a. M. besucht hatte. Im Jahre 1902 erwarb ich mir das Reifezeugnis der Kgl. Industrieschule zu Nürnberg und bezog im Oktober desselben Jahres die Universität Würzburg, um mich dem Studium der Chemie zu widmen. Zugleich genügte ich meiner Militärpflicht im Kgl. 9. Infanterie-Regiment „Wrede", bei der ich auch Übung A mit Erfolg ableistete. Mai 1905 legte ich das Verbandsexamen und das Promotionsvorexamen ab, worauf ich unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Tafel eine selbständige Arbeit anzufertigen begann. Im Februar 1906 bestand ich die Vorprüfung für Nahrungsmittel-Chemiker und im September desselben Jahres erhielt ich das Maturitätszeugnis der grossh. Oberrealschule in Darmstadt. Vom Mai 1906 an hatte ich die Bearbeitung der von hoher philosophischer Fakultät Sektion II gestellten Preisaufgabe unternommen, für deren Lösung mir ein Jahr später der Preis zuerkannt wurde. Diese Preisaufgabe bildet mit einigen, später vorgenommenen Erweiterungen und textlichen Änderungen den Inhalt vorliegender Arbeit.

Seit dem Sommersemester 1907 bekleide ich die Stelle eines Assistenten im chemischen Institut. Während meines Studiums hörte ich die Vorlesungen der Herren Professoren Beckenkamp, Hantzsch, Kraus, Külpe, Manchot, Medicus, Tafel, Wien, ferner nahm ich teil an den Übungen von Professor Beckenkamp, Kraus, Tafel und Wien.

Es sei mir gestattet, allen meinen verehrten Lehrern den verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die mündliche Prüfung fand am 13. November 1907 statt.